

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**PROPOFOL ENJEKSİYON AĞRISINI
ÖNLEMEDE: LORNOKSİKAMIN ETKİSİNİN;
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. NİHAL BAŞAK

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç.Dr. Sedat KAYA

DİYARBAKIR-2008

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi anesteziyoloji ve reanimasyon kliniğinde uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen; bilgi, birikim ve deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen ve tez çalışmalarım sırasında yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Yrd.Doç .Dr. Sedat KAYA'YA teşekkürü borç bilirim.

Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Gönül ÖLMEZ'E; Doç . Dr. Mustafa CENGİZ'E ve Yrd. Doç. Dr. Haktan KARAMAN'A asistanlık eğitimimim süresindeki katkılarından dolayı en derin şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini asistanlarıyla paylaşan, kliniğimizden ayrılan değerli hocalarım Doç. Dr. Selim TURHANOĞLU, Doç. Dr Alper KARARMAZ, Yrd. Doç. Dr.M. Ali ÖZYILMAZ' çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında katkılarından dolayı arkadaşlarım Dr.Selim ALMAZ, Dr Salim AKDEMİR, Dr. Erdal DOĞAN ve hemşire Hülya ŞAHİN 'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi süresince yardım ve desteklerini yoğun olarak hissettiğim her biri ayrı olarak değerli olan asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Birlikte ekip ruhu ile çalıştığımız değerli hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tüm yaşantım boyunca ve asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen aile fertlerine özellikle anneme çok teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ASA: American Society of Anesthesiology

P.G: Prostaglandin

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar

R.L:Ringer Laktat

İ.V:İntravenöz

EEG: Elektroensefalogram

pCO₂:Parsiyel karbondioksit basıncı

CO₂:Karbondioksit

O₂:Oksijen

VRS: Verbal rating scala

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.GENEL ANESTEZİ.....	3-5
2.2.İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER.....	5-9
2.3.PROPOFOL.....	10-13
2.4.LORNOKSİKAM.....	14-18
3.MATERYAL VE METOD.....	19-20
4.BULGULAR.....	21-24
5.TARTIŞMA.....	25-31
6.SONUÇ.....	32
7.ÖZET.....	33-34
8.KAYNAKLAR.....	35-43

GİRİŞ ve AMAÇ

Modern anestezinin başlangıç tarihi olarak kabul edilen 1846'dan önce, cerrahi girişimlerin sayısı çok sınırlı olup, bunların hemen hepsi ekstremiteler veya vücudun yüzeysel kısımlarından yapılan, genellikle amputasyon, abse açılması veya sistostomi gibi acil girişimlerdi. Çok eski zamanlardan beri, insanların cerrahi girişimlerde bulunduğunu biliyoruz(1,2). Yüzyıllar boyunca bu girişimler esnasında zaman bazı narkotik ajanlar, alkol vs. gibi maddeler kullanılmışsa da genelde ağrı duyusunun giderilmesi için uğraşılmamıştır. Bu dönemlerde acı içinde bağırarak hasta güçlü insanlar tarafından hareketsiz tutulurken cerrah olabildiğince çabuk ve basit bir operasyon yapmakta idi. 1700'lü yıllardan itibaren sinirin üzerine mekanik bası uygulamak, alkol-afyon içirmek, vücuda buz uygulayarak soğutma gibi yöntemlerle anestezi denendiğini görüyoruz (2,4). 1821 yılında mesmarizm yani hipnotizma ile acısız majör operasyonların gerçekleştirildiği belirtilmiştir (4).

İlk kez 1878 yılında Amerika'da William Morton (4) dietileter ile genel anestezi uygulamış ve ardından kloroform ve etilklorid anestezik maddeler olarak kullanılmıştır. MacEwan (3) 1878'de ilk kez endotrakeal tekniği tanımlamış ve geliştirmiştir. Koller'in (2) 1884'de kokaini bulmasıyla lokal anestezi tekniği tıba kazandırılmış, 1904'te Einhorn (4) prokaini sentezlemiştir.

Lundy (4) 1934'de IV pentotal kullanımını, Graffith (4) 1942'de kas gevşetici, kurarın kullanımını ve Raventos (4) 1956'da halotanın kullanımını gerçekleştirerek modern anestezi tarihine geçmişlerdir. 1960'da metoksifluran, 1973'de enfluran, 1981'de izofluran sentez edilip anestezide kullanılmaya başlamıştır. Sevofluran 1988'de sentezlenmiş, 1992'de klinikte uygulanmaya başlanmıştır. Desfluran ise 1992'de kullanıma girmiştir. Sevofluran ve desfluranın ülkemizde kullanıma girmesi ise sırasıyla 1992 ve 2001 yılından itibaren olmuştur(5).

Propofol (diisopropyl phenol)'ün sentezi 1989'da yapılmış olup, kısa etki süresine sahip olması ve erken derlenme sağlaması onu günümüzde en çok kullanılan ajan haline getirmiştir. Hızlı derlenme özelliği nedeniyle gününbirlik anestezide en sık

kullanılan intravenöz anestezi ajanlardandır. Ancak indüksiyonda oluşan hipotansiyon ve enjeksiyon ağrısı en sık karşılaşılan dezavantajlarıdır (6).

Biz çalışmamızda etki mekanizması tam olarak bilinmeyen, enjeksiyona bağlı olarak kinin kaskad sistemi ve ağrı mediatörlerinin aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülen propofol ağrısını önlemek için Lornoksikam kullanmayı düşündük. Propofol ağrısını önlemede lornoksikamla ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Lornoksikam'ın farklı dozlarının etkilerini kontrol grubuyla ve birbirleriyle kıyaslamayı düşündük.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GENEL ANESTEZİ: Genel anestezi, şuurun reversibl olarak kaybı, tüm vücutta analjezi, amnezi ve bir miktar kas gevşemesi ile karakterizedir (7). Anestezinin başlangıç safhası olan indüksiyon, intravenöz ya da inhalasyon anestezikleri ile yapılabilir. İndüksiyondan sonra anestezinin devamı için günümüzde en yaygın uygulama oksijen / azotprotoksit veya oksijen / hava karışımına düşük yoğunlukta, etkin bir inhalasyon anesteziği eklemektir. İnhalasyon anestetigi yerine kuvvetli analjezikler veya diğer intravenöz anesteziklerle kombinasyonlar da kullanılabilir (8).

Genel anestezikler, farmakolojik yönden SSS'de selektif olmayan genel depresyon yaratan ilaçlardır. Belirli nöronların ve nöron yollarının genel anesteziklere duyarlılıkları farklıdır. Örneğin; omurilikte substantia gelatinosa'da ağrı impulslarının uyarılması ile ilgili nöronların genel anesteziklere oldukça duyarlı oldukları kabul edilmektedir. Bu sebeple genel anesteziye başladıktan sonra anestezi öncesi analjezi meydana gelmektedir. Beyin sapında retiküler formasyonda yerleşmiş olan ve bilinçlilik durumunun sürdürülmesinden sorumlu retiküler aktive edici sistemin kaynağını teşkil eden nöronların, bu sistemin beyin korteksine kadar uzanan yol üzerinde yer alan nöronların ve bunların yaptığı sinapsların da genel anesteziklere duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle analjezinin ardından bilinç kaybı oluşur. Genel anesteziklere en duyarlı yapılar solunum merkezi ve vazomotor merkezdeki nöronlar ve sinapslardır.

Genel anestezinin dört amacı vardır:

1.Analjezi: Anesteziye başladıktan sonra, bilinç kaybından önce analjezi meydana gelir. Omurilikte arka boynuzun substantia gelatinosa'sındaki birinci ağrı nöronunun akson uçları ile spinootalamik nöronlar arasındaki sinaps ile ilgili nöronların inhibisyonu ile analjezi meydana gelmektedir.

2.Hipnoz: Sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın santral sinir sistemi depresyonu ile ifade edilir.

3.Çizgili kasların gevşemesi: Çizgili kasların gevşemiş olmasının, somatomotor reflekslere neden olmaksızın insizyon yapabilmek ve basta karın olmak üzere vücudun çeşitli kısımlarında yapılan cerrahi girişimler sırasında cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak için kas tonusunu azaltma bakımından önemi açıktır. Genel anestezi sırasında nöromusküler bloke edici ilaçlar kullanılarak, çizgili kas gevşemesi için yüksek konsantrasyonda genel anestezi ilaç uygulaması zorunluluğu ortadan kalkmıştır.

4.Hiporefleksi, Arefleksi: Cerrahi girişim sırasında cilt ve derin dokuların kesilme, sıkılma ve diğer şekillerde zedelenmesi veya ellenmesi çizgili kaslarda somatik refleks hareketlere, kalp, solunum yolları ve damarlar gibi yapılarda otonomik reflekslerin uyarılmasına neden olur. Genel anestezi ilaçları, santral etkileri ile somatik reflekslerin yanında otonomik refleksleri de azaltır (hiporefleksi) veya ortadan kaldırır (arefleksi).

5.Uyanma: Anesteziye son verildikten sonra, çeşitli yapılardaki değişikliklerin kaybolması ve normale dönüşü ile olur. Anesteziden açılmada, rezidüel depresyon nedeni ile eksitasyon dönemi hafif geçirilir.

- * İyi bir genel anestezi
- * Güvenlik aralığı geniş olmalıdır,
- * Hızlı ve olaysız bir indüksiyona olanak vermelidir.
- * İlaç kesildikten sonra hastanın uyanması çabuk ve olaysız olmalıdır.

Bu özelliklerin tümüne sahip ideal anestezi bulunamadığı için birden fazla genel anestezi ajanı kombine kullanılır. Genel anestezi, santral sinir sistemine erişen ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak gelişen depresyonun yer ve derecesine göre ortaya çıkan belirtiler ışığında, dönemlere ayrılabilir. Medulla oblongata'da vazomotor ve solunum merkezlerindeki nöronlar, daha önce belirtildiği gibi genel anestezi ilaçları ile inhibisyona en duyarlı nöronlardır. Halojenli hidrokarbonlar ve intravenöz anestezi ilaçları hızla gelişen bir anestezi sağladıkları için dönemlerin ayırt edilmesi zordur(9).

2.2.İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

Farmakolojik bir ajan IV yolla verildikten sonra farmakokinetiğin yasalarına tabi olur. İntravenöz anestezi ilaçlar fazla lipofilik olduklarından, beyine çok hızlı girer ve etki ederler. İntravenöz enjeksiyondan sonra plazma düzey profillerinin trifazik olması intravenöz anestezi ilaçların en önemli farmakokinetik özelliklerindendir. İlk faz “dağılım fazı” olup yarılanma ömrü birkaç dakika, ikinci faz “redistribüsyon fazı” olup 15–30 dakika, son faz “eliminasyon fazı” olup birkaç saat ya da daha uzundur. Anestezinin kısa sürmesi, ilacın beyinde redistribüsyonla uzaklaşarak çizgili kas, yağ dokusu ve diğer dokularda toplanması ile olur. İlaçların eliminasyonu ise karaciğerde biyoinaktivasyon şeklinde gerçekleşir (11).

2.2.1. İDEAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLERİN ÖZELLİKLERİ

1)Fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri

- * Suda çözünebilmeli, özel eriticilere gerek kalmamalı.
- * Plastik veya cam materyale absorbe olmamalı.
- * Solüsyonda stabil ve ışığa dayanıklı (>1gün) olmalı.
- * Arter içi ve venöz enjeksiyonları non-iritan olmalı ve intravenöz uygulamaları ağrısız olmalıdır (11).

2)Farmakodinamik özellikleri

- *Anestezi indüksiyonu için düşük miktarları yeterli olmalı.
- *Subanestezi dozlarda analjezik etkili olmalı.
- *Kullanılan doz ve alınan yanıtlarda bireyler arasında farklılıklar göstermemeli.
- *Etkisi hızlı başlamalı ve ilaç etkiye göre doze edilebilmeli.
- *Uyku kol-beyin dolaşım süresince başlamalı.
- *Yan etkileri olmadan rahat bir indüksiyon ve uyanma dönemi sağlamalı.
- *Kısa yarılanma zamanı, geniş ve güvenli terapötik alana sahip olmalı.

*Hızlı metabolize olmalı ve kümülâtif etkisi olmamalıdır. Ayrıca metabolitleri de non-toksik, inaktif, suda eriyebilir olmalı. İndüksiyon sırasında solunumsal problemlere, myokloni, kas tonusunda artma gibi problemlere neden olmamalı.

*Antimuskuler etkiye sahip olmamalı.

*Nöromuskuler bloker ilaçlarla etkileşmemeli.

*Anestezide uygulanan diğer ilaçlarla uyumlu olmalı.

Kısa süreli olmalı ve karaciğer, böbrek gibi birçok organda birden yıkılma özelliği olmalıdır (10).

3) Anaflâksi ve histamin salınımına neden olmamalıdır (12).

4) Yan etkilerden uzak olmalıdır.

*Enjeksiyon yerinde lokal irritasyon yapmamalı.

*Hepatotoksik etkileri olmamalı.

*Solunum frekansını ve derinliğini etkilememeli.

*Endokrin sistem üzerinde etki göstermemeli.

*Bulantı ve kusmaya neden olmamalı.

*Kardiyovasküler sisteme etkisi minimal ya da hiç olmamalı.

*Porfiriya'yı stimüle etmemelidir.

Belirtilen bu ideal ölçüler çerçevesinde uyan bir ilaç henüz bulunamamıştır. Ancak bazı intravenöz ilaçların indüksiyon ajanı olarak kullanılmasının yanında bazı ilaçların kombinasyonu ve değişik dozlarda kullanılması ile hastaya ve yapılan operasyona uygun bir anestezi yöntemi sağlamada intravenöz anestezikler seçilecek ajanlar olacaktır(13).

2.2.2.İntravenöz anesteziğin anestezi pratiğinde kullanım amaçları:

1)Genel anestezi pratiğinde

- * Premedikasyonda
- * İndüksiyon ajanı olarak (inhalasyon anestezisi girişinde)
- * Balans (dengeli) anestezide
- * Kısa girişimlerde tek anestezi olarak
- * Total intravenöz anestezide
- * İnhalasyon anesteziğini düşük oranda kullanmak amacı ile

2)Rejyonel anestezide

- * Premedikasyonda
- * Sedasyon sağlamada

3)Yoğun bakım ünitelerinde

- *Sedasyon amaçlı
- *Küçük dozlarda analjezik olarak uygulanırlar.

4)Diğer

- *Santral sinir sisteminin, status epileptikus gibi bazı konvülsiyonlarda, beyin korumada ve sedasyon sağlamada
- *Tanısal amaçlı (konversiyon gibi)

2.2.3.İntravenöz anesteziğin etkileri

A)Avantajları

- *IV enjeksiyon ile hızlı, sakin ve rahat indüksiyon.
- *Operasyondan sonra sakin ve ağrısız olarak uyanma.

- *Solunum yollarının irrite olmaması.
- *Komplike cihazlara gereksinim olmaması.
- *Elektrik yanıklarına ve patlamalara neden olmaması.
- *Derlenmenin hızlı ve gürültüsüz olması.

B) Dezavantajları

- *Yanlışlıkla intraarterial ve ekstrasvasküler uygulandıklarında irritasyon, nekroz ve tromboflebite neden olabilirler.
- *İntravenöz ajanın yüksek konsantrasyonları vazomotor ve medulladaki solunum merkezlerine hızlı bir şekilde ulaşacak ve böylece sistemik arter basıncında dramatik düşüşler ve solunum depresyonu ortaya çıkacaktır.
- *Üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastada apne sıklığı artabilir.
- *Bilincin hızlı kayboluşu, alt özefagial sfinkter tonusunda azalma ile laringeal ve faringeal reflekslerin hızlı kaybolduğu durumlarda kusma olmamasına karşın pasif regürjitasyon ortaya çıkabilmektedir.
- *İntravenöz yoldan enjektör aracılığı ile viral hepatit bulaşması olasıdır(10,11,12,13)

2.2.4.İntravenöz anestezi ilaçlarının sınıflandırılması

1) Barbitüratlar (çok kısa etki süreli)

- *Tiopental sodyum
- *Metoheksital sodyum
- *Tiamilal sodyum
- *Heksobarbital sodyum
- *Tiobarbital sodyum

2)Ketamin

3)Narkotik analjezikler

*Doğal olanlar; Morfin, Kodein, Papaverin

*Yarı sentetik olanlar, Eroin, Dilaudid

*Sentetik olanlar; Morfin deriveleri (Levorfanol), Metadon deriveleri (Metadon) Benzomorfan deriveleri (Pentazosin) Fenilpiperidin deriveleri (Dolantin, Fentanil, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil)

4)Benzodiazepinler: Klordiazepoksit, Diazepam, Nitrozepam, Medazepam, Lorazepam, Flurozepam, Flunitrazepam, Midazolam.

5)İmidazol bileşikleri: Etomidat; karboksilli imidazol türevi bir ilaçtır.

6)Propanidid: Barbitürat türevi olmayan, eugenol grubundan, en eski intravenöz anesteziklerindendir. Belirgin kardiodepresyon etkisi vardır.

7)Propofol: Fenol türevi intravenöz anesteziiktir.

8)Steroid yapıli ilaçlar:

*Athesin

*Minoksolon

*Hidroksidion

*Pregnanolon

9)Nöroleptikler

*Droperidol

*Fenotiazin

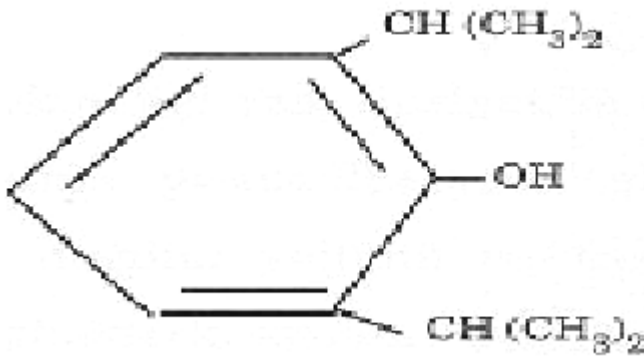
*Butirofenon.(14)

2.3.PROPOFOL

2.3.1.Fizikokimyasal özellikleri

Propofolun kimyasal yapısı 2–6–diizopropilfenoldür. Propofol barbitürat, steroid

Veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. Propofolün ilk kez Cremophor EL içindeki solüsyonu 1977 yılında kullanılmıştır.



ŞEKİL 1: Propofolün kimyasal formülü

Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983’de bugün de kullanılan %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1’lik emülsiyonu üretilmiştir (PH 7.0–8.5).Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez(15,16).

2.3.2 Farmakokinetik özellikleri

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1,8–8,3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34–64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir. 50–150 mg /kg/dk dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir.

Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. 70 kg. bir kişide metabolik klirensi 1,6–3,4 L /dk, dağılım hacmi ise 150- 1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300–700 dakika. arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. Propofolun anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anestezik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir.

Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnoz süresi 3–10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4–8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97–98 oranında plazma proteinlerine bağlanır(17,18,19).

2.3.3. Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir (16). Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2–6 diisopropyl ve 1,4 kinolün, glukuronid ve sülfatla konjugasyonlu hidroksile deriveleridir. %0,3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır. Propofolun plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstra hepatik metabolizma düşünülmektedir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur (15,20).

2.3 4. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya

indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10–20 oranında azalır (16). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz (21).

Propofol ile anestezi sırasında bradikardi görülebilir (22,23). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yonteme bağı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağı olduğu sanılmaktadır. İndüksiyondan önce atropin veya glycopyrolate verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir (24). Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir (25). Sol ventriküler O₂ tüketiminde %31 ve myokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur (15,19). Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır (15).

2.3.5 Solunum sistemine etkisi

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağı olarak, tiopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir Anestezi indüksiyonu için propofol verilen hastaların %70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiyopental verilen hastalarda bu oran sadece %28,6'dır (16).Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez (15,16).

2.3.6.Serebral etkisi

Propofol, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç ve serebral O₂ tüketimi azalır. Propofol anestezisi sırasında pCO₂'deki değişimlere serebral damarların yanıtı arzu edilen şekildedir. EEG aktivitesi deprese olur (28). Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir (29).

2.3.7.Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir (30).Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur (25,26).

Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir. Akut porfıria ve diğer porfıria türlerinde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (31).Genetik olarak malign hipotermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (32). .Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir(15,18).İndüksiyon dozu 2–2,5 mg /kg iv'dir. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25–50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4–12 mg/ kg/saat arasındaki dozlarda verilebilir.

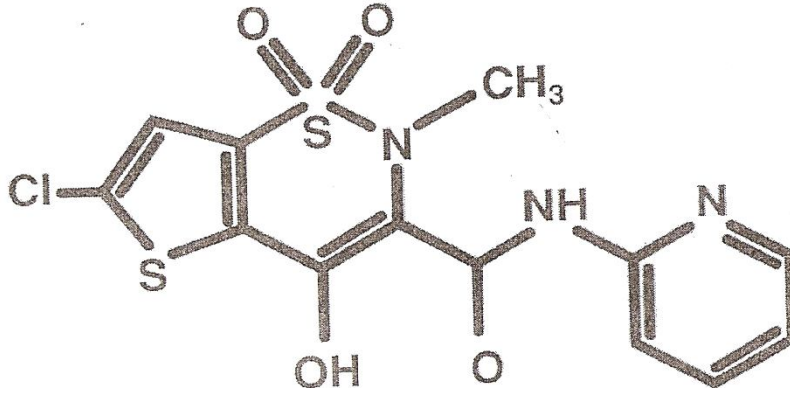
Propofolun uzun süreli infüzyonun da(özellikle yoğun bakımda) bakteriyel kontaminasyon hipertriglseridemi ve sağladığı kalori miktarı(1.1kcal/ml) göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süreli propofol infüzyonuna bağlı özellikle pediatrik yaş grubunda ölümle sonuçlanan asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği tablosu bildirilmiştir.(propofol infüzyon sendromu)(33).

Tablo 1.Anestezide uygulanan propofol dozları (34)

İndüksiyon	İ.V.	1-2,5 mg/kg 3-12 mg/kg/h
Sedasyon	İ.V	1-5 mg/kg/dk 10-50 mg/kg/h

2.4.LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

Lornoksikamın farmakolojik açılımı: 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil - 2H-thienol(2,3e)-1,2-tiazine-2-karbaksamid-1,1-dioksit'dir.



.Şekil 2:Lornoksikamın kimyasal formülü

Analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının, yeni non-steroidal anti-enflamatuar ilacı Lornoksikam'ın, oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (35).

2.4.1Fizikokimyasal özellikleri: Lornoksikam; sarı renkli kristalize bir maddedir, pKa'sı 4,7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde (PH:7,4) dağılım katsayısı 1,8 olarak saptanır. Lornoksikam; fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir.

2.4.2 Lornoksikamın etki şekli: Siklooksigenaz–1 ve siklooksigenaz–2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (36). Lornoksikam’ın tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır (37).

2.4.3 Farmakodinamik Özellikleri: Diğer non-steroidal anti-enflamatuar ajanlarda (NSAİ) olduğu gibi lornoksikam siklooksigenaz inhibisyonu aracılığıyla, prostaglandin (PG) sentezini baskılar; fakat 5-hipoksigenazı baskılamaz.

Lornoksikam’ın, in vitro olarak, sıçan polimorfonükleer lökositlerde, PGD2 formasyonunu inhibe etme açısından tenoksikamdan 100 kat daha kuvvetli (molar bazda) olduğu ve in vivo olarak farelerde araşidonik asitle indüklenen letaliteyi engelleme açısından indometasin ve piroksikamdan daha etkin olduğu bildirilmiştir (38,39).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan karşılaştırılmalı araştırmalarda, lornoksikam (16 mg/gün), naproksen (1000 mg/gün)’e göre, daha az gastroduodenal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır. Lornoksikam (8 mg/gün), indometasin (100 mg/gün)’e göre daha fekal kan kaybına yol açma eğilimi göstermiştir. Lornoksikam; 2 hafta süreyle günde iki kez 4 mg dozunda verildiğinde, serum pepsinojen 1 seviyelerini (gastrik mukozal durum endeksi) artırmamıştır (35,40). Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, lornoksikam verildikten sonra herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (16 mg/gün, 3 hafta süreyle) (40).

2.4.4 Farmakokinetik Özellikleri:

Lornoksikam oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir (ortalama 0.33-0.75 saat içinde). 4 mg dozunda alındığında, 2.5 saat içerisinde 270 µg/mL pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde iki kez 2 ila 6 mg doz aralığında dozla ilişkili kinetikler sergiler. Lornoksikamın emilimi gıda varlığında gecikmesi ve %20 oranında azalır. Sağlıklı gönüllülerde, ilaç eliminasyonun gecikmesi ile ilişkili plazma konsantrasyonlarının oldukça yüksek seviyede seyretmesi, lornoksikam metabolizmasının bazı bireylerde bozulabileceğini ortaya koymaktadır. Lornoksikam

düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albümine) yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinovial sıvı da dâhil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder (39,41).

Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Lornoksikamın, bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik gösteren, nispeten kısa bir terminal plazma eliminasyonu yarı ömrü (sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 3 ila 5 saat) vardır (42).

Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmeyecekmiş gibi görünmektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir.

2.4.5.Terapötik kullanımı

a)Akut ağrı:

İntravenöz yoldan verilen lornoksikam (8 mg), petidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol 50 mg kadar etkili olduğu bildirilmiştir (42).

Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, ağız yoluyla alınan lornoksikam 8 mg; ağız yoluyla alınan ketorolak 10 mg, ibuprofen 400 mg ve aspirin (asetilsalisilik asit) 650 mg kadar etkilidir (42,49).

Akut siyatik ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan lornoksikam 8 mg, plasebodan üstündür ve günde üç kez oral alınan diklofenak 50 mg ile karşılaştırılabilir düzeydedir (38, 40, 41).

b)Kronik Ağrı:

Kısa süreli (3 aya kadar), randomize, çift-kör araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin günde iki kez 4 mg, günde iki kez 8 mg. kadar değişen dozda oral yoldan

verilmesiyle, osteoartritte; diklofenakla, romatoid artritte; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spondilitte; indometasinle ve bel ağrısında; diklofenak veya naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir (43,45).

2.4.6 Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflatuar hem de gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (44).

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160 mg. kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (45).

Karşılaştırmalı klinik deneylerde, artriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesi indometasinin tolerabilitesinden daha iyidir ve diklofenakın tolerabilitesine benzerdir. Beklendiği gibi parenteral yoldan alınan lornoksikam postoperatif ağrısı olan hastalarda, parenteral opioid analjeziklerden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir (46).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antiasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez (47). Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ ilaçlarla aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestrol, klortrimatozol, mikanozol, fenpkokurmon, akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (48).

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretigi veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

2.4.7.Kontrendikasyonları:

Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerji olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzede kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.4.8.Doz ve Kullanım Şekli:

Klinik deneylerde en yaygın kullanılan lornoksikam dozu günde iki veya üç kez 4 mg oral yoldan, ya da günde 4 veya 8 mg tek doz parenteral yoldandır (51).

Literatürde lornoksikam'ın propofol ağrısını önleme üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3.MATERYAL VE METOD:

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif operasyon planlanan ASA (American society of Anaesthesiology)'ya göre I-II olan, genel anestezi uygulanması için kontrendikasyonu bulunmayan, kullandığımız ilaçlara karşı herhangi bir alerjik reaksiyonu olmayan, yapacağımız işlemi kabul etmiş ve yazılı onayları alınan 18–65 yaş arasında 120 olgu üzerinde, randomize çift kör ve plasebo kontrollü, olarak planlandı. Çalışmadan yaygın kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları, solunum yolları hastalıkları, nörolojik rahatsızlığı olan hastalar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları olanlar, gastrointestinal ülser anamnezli hastalar, kanama ve pıhtılaşma sorunları olan hastalar çıkarıldı.

Operasyon odasına alınan tüm hastalara, 3 kanallı elektokardioğraf periferik oksijen satürasyonu ve non invaziv tansiyon arteriyel basınç monitorizasyonu rutin olarak uygulandı (Nihon Kohden/Japan). Daha önceden oluşabilecek enjeksiyon konusunda bilgilendirilen hastalara premedikasyon uygulanmadı. Çalışmaya dâhil edilen olguların el sırtından 20 gauge intravenöz kanül yerleştirilerek Ringer. Laktat (Na^+ , 130mEq/L; K^+ 4mEq/L; Cl^- , 109mEq/L, laktat 28mEq/L) mayi infüzyonu 100 ml /saat olacak şekilde ayarlandı ve 5dk sonra R.L infüzyonu durduruldu. Hastalar bilgisayar aracılı oluşturulmuş randomizasyon listesine göre (computer generated randomization program) 4 gruba ayrıldı.

Çalışmada çift körlüğü sağlamak amacıyla daha önceden bir hemşire (H Ş) tarafından hazırlanan solüsyonlar 10 mililitrelik enjektörler içinde ne olduğu belli olmayacak şekilde kapatılarak operasyon odasına getirildi. Grup I' anestezi indüksiyonundan hemen önce İV.10 ml izotonik (kontrol grubu). Grup II' ye 2 mg Lornoksikam (Xefo, Abdi İbrahim, Türkiye)10 ml izotonik içinde; Grup III' 4 mg Lornoksikam 10 ml izotonik içinde; Grup IV' e 8 mg ornoksikam 10 ml izotonik içinde odada bulunan anestezi doktoru (E.D) tarafından verildi.

Hastalara bundan sonra ön kola serum akışını engelleyecek şekilde 2 dakika süreyle turnike uygulandı. Tüm gruplar da anestezi indüksiyonu için Propofol 2 mg/kg (10mg/ml ampül, Fresenius Türkiye)olarak hesaplandı. Hesaplanan dozu

operasyon odasında bulunan başka bir anestezi doktoru (S.A) tarafından %25' i 10 saniye içinde yavaş olarak verildi. Ağrının değerlendirilmesi ise başka bir anestezi doktoru (N.B) tarafından, enjeksiyondan sonra ki 20 saniye içinde yapıldı.

Ağrı değerlendirmesi sözel ağrı skoru ile hastaya sorularak, 0: ağrı yok;1: hafif ağrı (hastanın ağrı ya da yanma olduğunu ifade etmesi, davranışsal cevap olmadan, yüz buruşturmadan);2 orta şiddette ağrı (hastanın ağrı ya da yanma ifade etmesiyle beraber yüz buruşturması, sorulmadan ağrıyı belirtmesi);3 ciddi ağrı (hastanın ağrıyla beraber kolunu çekmesi, ağlaması) olarak değerlendirildi. Daha sonra kalan propofolün uygulanması ve indüksiyona devam edilerek anesteziye devam ettirildi.

Enjeksiyon yerinde oluşabilecek ağrı, ödem, inflamasyon ve alerjik reaksiyonlara karşı hastalar 24 saat süresince takip edildiler. İntravenöz anestezi ajanının enjeksiyonu tamamlandıktan sonra vekuronyum(Norcuron 2 mg/ml, Organon, Türkiye) 0.15 mg/kg ile orotrakeal entübasyon için kullanıldı. Entübasyon sonrası fentanil 1 mcg/kg (50 mcg/ml Fentanyl Citrate, Abbott, Türkiye) eklendi. Cerrahi işlem başlatıldı. İdamede sevofluran %2, kullanıldı. Elektrokardiyogram, sistemik kan basıncı, SpO2 sürekli ile monitorize edildi. Sistemik kan basıncı noninvaziv ossilometrik yöntem ile ölçüldü.

Tablo1: Sözel ağrı skalası			
Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta şiddette ağrı	Şiddetli ağrı
0	1	2	3

İstatiksel değerlendirmede SPSS 11,5 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki ağrı şiddeti X2-kare testi ile değerlendirildi. Mann –whitney U test ve Kruskal-wallis testleri kullanıldı. P <0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Hemşire Hülya Şahin (H.Ş)

Dr Selim Almaz.(S.A)

Dr Erdal Doğan (E.D)

Dr. Nihal Başak(N.B)

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 120 hasta rasgele seçilerek toplam dört gruba eşit olarak dağıtıldı. Her grupta; yaş, kilogram, gibi demografik özellikler değerlendirildi. Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yaş için $p= 0.075$, kilogram için $p= 0.087$ olarak tespit edildi (tablo 2). Gruplar bilgisayar destekli randomizasyon sistemine göre homojen olmayan bir şekilde ayrıldıkları için cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Cinsiyet için $p=0.043$ olarak tespit edildi.

Tablo 2: Demografik veriler(ort+SD)				
	Grup1(n=30)	Grup2(n=30)	Grup3(n=30)	Grup4(n=30)
Cins(K/E)	21/9	21/9	15/15	16/14
YAŞ	29.8+-9,6 (18–46)	29.6+-8,5 (18–53)	35.2+-11,0 (18–55)	30.2+-8,6 (18–52)
Ağırlık(KG)	65.5+_9,2 (50–80)	63.8+-11,3 (45–84)	70.8+-11,9 (50–90)	67.3+-11,1 (50–90)

*sonuçlar ortalama +_ standart sapma ve minimum maksimum değer şeklinde verilmiştir.

Tablo3: Propofol enjeksiyonu sırasında ağrı insidansı

	Ağrı yok	Ağrı var
Grup(n=30)	2 (%6,7)	28(%93,3)
Grup II(n=30)	2(%6,7)	28(%93,3)
*GRUP III(n=30)	10(%33,3)	20(%66,7)
Grup IV(n=30)	6(%20)	24(%80)
Toplam(n=120)	20(%16,7)	100(%83)

*Grup 3; grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında ağrı görülme insidansında istatistiksel anlamlı fark vardı. P=0.015

Tablo 4: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı şiddetinin gruplar arası dağılımı

	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta şiddette ağrı	Şiddetli ağrı
Grup1(n=30)	2(%6,7)	7(%23,3)	7(%23,3)	14(%46,6)2
Grup2(n=30)	2(%6,7)	18(%60)	10(%33,3)	Görülmedi
Grup3(n=30)	10(%33,3)	15(%50)	4(%13,3)	1(%3,3)
Grup4(n=30)	6(%20)	20(%66,7)	3(%10,0)	1(%3,3)
Toplam(n=120)	20(%16,7)	60(%50)	24(%20)	16(%13,3)

Grup1 ve 2 arasında ağrı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. P=0,0002. Grup 1 ve3 arasında ağrı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. P=0,0001 Grup 1 ve 4 arasında ağrı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. P=0,00001 Grup2 ve3 arasında ağrı şiddetinde istatistiksel olarak

anlamli azalma görüldü. $P=0.026$ Grup3 ve 4 arasında ağrı şiddetinde istatiksels olarak anlamli fark görölmedi. $P=0.401$.

Tablo–5 Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı şiddetinin gruplar arası dağılımı mean rank skoru

AĞRI ŞİDDETİ	N	MEAN RANK $P=0,0001$
Grup 1	30	86.57
Grup 2	30	61.83
Grup	30	44.83
Grup	30	48.77
TOPLAM	120	

Tablo 6: propofol enjeksiyonu sırasında ağrı insidansının cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Mean rank	Ağrı yok	Ağrı var
Kadın (n=73)	57	10(%13,7)	63(%86,3)
Erkek(n=47)	62	10(%21,3)	37(%78,7)
Toplam(n=120)		20(%16,7)	100(%83,3)

Cinsiyete göre ağrı görölme insidansında istatiksels anlamli fark yoktu. $P=0.28$

Tablo 7: Propofol enjeksiyonu sırasında ağrı şiddetinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta şiddette ağrı	Şiddetli ağrı
Kadın(n=73)	10(%13,7)	34(%46,6)	19(%26,0)	10(%13,7)
Erkek(n=47)	10(%21,3)	26(%55,3)	5(%10,6)	6(%12,8)
Toplam(n=120)	20(%16,7)	60(%50)	24(%20)	16(%13,3)

Cinsiyete göre ağrı şiddetinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. P=0.09

Tablo-8 Propofol enjeksiyonu sırasında ağrı şiddetinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Mean rank
Erkek(n=47)	54
Kadın(n=73)	64

5.TARTIŞMA

Günümüzde yaygın kullanılan intravenöz anesteziklerden biri olan propofol 1970'lerde fenol türevlerinden elde edilmiştir.(2,6diizopropofol) İlk kez 1977 de propofol ile ilk başarılı anestezi indüksiyonu uygulaması bildirmiştir. Propofol halen anestezi, indüksiyonu ve idamesinde olduğu gibi ameliyathane dışında da sıklıkla sedasyon amacıyla kullanılmaktadır (52).

Propofol gününbirlik cerrahide de indüksiyon ve sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan bir anesteziktir (53,54). Propofol ideale yakın bir anestezik ajandır (55). Kullanımı sırasında yan etkilerden en sık görüleni olan enjeksiyon ağrısı önemli bir problem olarak karşımıza çıkmakta ve bu durumda hasta konforunu bozmaktadır. (56).Enjeksiyonu sırasında yol açtığı ağrı ve rahatsızlık hissi, literatürde %28- 90 oranında bildirilmiştir (57).

Bu ağrıyı azaltmak için pek çok yöntem ve ilaçlar denenmiştir. Bu amaçla çeşitli lokal anestezikler, opioidler, metoklopramid, tramadol, ketamin, ketorolac, ondansetron, granisetron, asetaminofen, efedrin, uzun ve orta zincirli trigliserid içeren bir emülsiyon (propofol lipuro), nafomostat ön tedavileri kullanılmıştır (58–69).

Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkileyen birçok faktörün varlığı bilinmektedir. Bunlar; enjeksiyonun el dorsalindeki venlerden yapılması, propofolün ısısı, ilacın verilmiş hızı, aköz faz propofol konsantrasyonu, kanın tamponlama etkisi, opioid ve lokal anestezik gibi ajanlarla birlikte verilmesidir (70).

Propofol enjeksiyon ağrısının kimyasal mekanizması, damar endotelinin (özellikle tunica media ve intima) propofolle direkt irritasyonu sonucunda kininlerin serbestleşmesidir (71).

Propofol kinin-kallikrein sistemini aktive ederek bradikinin serbestleştirmekte ve böylelikle venöz dilatasyon, hiperpermeabilite oluşturmakta ve bu da propofolün serbest sinir uçlarıyla daha fazla temas etmesini sağlayarak ağrıyı

oluşturmaktadır. Enjeksiyonun yavaş yapılmasında endotel ile propofolün aktif komponentinin etkileşimini uzatarak daha fazla ağrı oluşturmaktadır(72).

Propofol enjeksiyonu ile oluşan ağrı hemen veya gecikmiş olabilir. Hemen oluşan ağrı direk irritan etkinin bir sonucu olabilirken gecikmiş ağrının muhtemel nedeni kinin kaskadıdır. Propofolün lipid çözücüsü plazma kallikrein-kinin sistemini aktive eder, buda lokal ven permeabilitesini artıran ve dilatasyon ile sonuçlanan bradikinin üretimini artırır. Propofolün aköz fazı damarların daha geçirgen olan ve bradikininin etkisiyle daha dilate olan endotelial katmanının dışındaki sinir uçlarına daha serbest bir şekilde yayılır, böylece enjeksiyonla ağrı şiddeti artar. Bradikinin jenerasyonunun nafamostat mesilat(69) ile inhibe edilmesi ile propofol kaynaklı ağrının azaldığı gösterilmiştir Ayrıca soğukta propofol enjeksiyon ağrısını, enzimatik kaskadı başlatacak olan plazma kallikrein-kinin sisteminin aktivasyonunu baskılayarak azaltır. Soğuğa ek olarak ketorolak gibi non-steroid antiinflatuar ilaçlarında lokal kininojenlerin serbestlenmesiyle artan propofol enjeksiyon ağrısını azalttığı gösterilmiştir (73,85).

Non-steroid anti-enflatuar (NSAİ) ilaçlar analjezik, antipiretik, antiinflatuar özelliklere sahip olup genellikle hafif-orta şiddetli ağrılarda etkilidir. NSAİ ilaçların, siklooksijenazı, prostoglandin, tromboksan A2 ve prostasiklin sentezini ortadan kaldırdığına inanılmaktadır. Doku hasarına bağlı olarak salgılanan prostaglandinler ağrı reseptörlerinin eşiğini düşürerek, sinir uçlarını nosiseptif uyarılara karşı duyarlı hale getirir. Son bulgular, NSAİ ilaçların iyi bilinen periferik analjezik etkileri olduğunu göstermektedir(86). Nonsteroid antiinflatuar ilaçların prostoglandin sentezini azaltarak ve kinin kaskadını inhibe ederek propofol enjeksiyonundaki ağrıyı azaltır (75).

NSAİ. İlaçların hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının parenteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadırlar(87). Bizde bu sebeple propofol ağrısını önlemede parenteral formu bulunan lornoksikamı kullandık.

Lornoksikam; analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının, yeni non-steroidal anti-enflamatuar ilacıdır. Oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (35).

Lornoksikamın etki şekli; siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (36).

Propofol enjeksiyonu sonucu oluşan ağrının insidansı ve yoğunluğunu azaltmak için kullanılan yöntemler arasında en etkili yöntem propofolü vermeden önce venöz oklüzyon oluşturup, 0,5 mg/kg lidokain enjekte etmektir(75). Bu ağrıyı azaltmak için birçok yöntem uygulanmışsa da klinikte en sık kullanılanı propofol enjeksiyonu öncesinde IV lidokain yapılmasıdır. Amid yapısında bir lokal anestezi olan lidokain, kinin kaskadını stabilize ederek bu indirekt etki ile ağrı insidansını azaltmaktadır (88). Ayrıca propofol emülsiyonuna lidokainin eklenerek enjekte edilmesinin de emülsiyonu destabilize ederek ağrı insidansını azalttığı Liley ve arkadaşları'nın (89) yaptığı çalışmada gösterilmiştir.

A Mallick(90) ve arkadaşları propofol ağrısını önlemede lidokain ile uzun ve orta zincirli trigliserit içeren bir emülsiyon (propofol lipuro)birlikteliğini araştırmışlardır. Propofol lipuro, salin, diprivan lidokain eklenmesi sonrası ağrı görülme insidansı ve şiddetini değerlendirilmiş ve propofol lipuro ile lidokain grubunda ağrı görülme insidansını anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Daha önce kliniğimizde yapmış olduğumuz, 20 mg, lidokain öntedavi sonrasında 15, 30, 60 saniyelik venöz oklüzyon uygulamıştık Propofol enjeksiyon ağrısını 4 puanlı skalayla değerlendirmişti. Sonuçta bulduğumuz sonuç 1 dakikalık venöz oklüzyon süresini diğer sürelerle göre ve 20 mg lidokain ön tedavisini plaseboya göre etkili bulmuştuk (91).

Başka bir çalışmada ise propofol ağrısını önlemede lidokain, salin, metoprolol karşılaştırılarak yapılmış.

Bu ilaçların i.v uygulanmasından sonra önkola 45 saniyelik turnike zamanından sonra 3 puanlı sözel ağrı skalasına göre hastaların ağrısındaki azalmayı değerlendirmişlerdir. Propofol ağrısını önlemede metoprololu lidokain kadar etkili bulmuşlardır(92).

Diğer bir propofol ağrısını azaltma yönteminde; Liljeroth (93) ve arkadaşları lipuro propofol ve aköz (tuzlu su karışımı) propofol solüsyonunu aynı hastalarda iki ayrı el sırtından uygulamışlardır. Her iki solüsyonu 30 saniyede yavaş enjekte ederek vizuel analog skala değerlendirilmiştir. Sonuçta istatistiksel anlamlı fark olmasa da aköz faz kullandıkları propofol grubunda birkaç hastada ciddi ağrı rapor etmişlerdir.

Scott ve arkadaşları (94) yaptıkları çalışmada propofol enjeksiyonun yavaş yapıldığında ağrının şiddetinin arttığını göstermişlerdir. Niazi ve arkadaşları (95) ise verilen toplam enjeksiyon hızının 10–20 sn. olduğunda ağrının azalacağı ya da gecikeceğini bildirmişlerdir. Enjeksiyon hızı 10–20 sn arasında olduğunda ağrı insidansının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59). Bizde çalışmamızda propofol enjeksiyon hızını literatür bilgileri ışığında 10 saniye olacak şekilde hesapladık.

Diğer yandan Huang ve arkadaşları (96) ise çalışmalarında kanülasyondan IV sıvı verilmesinin de ağrıyı etkilediğini, hızlı giden sıvının propofölü daha dilüe ederek damar çeperiyle temasını azalttığını ve daha az ağrı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda enjeksiyon hızı 10- saniye süresince yavaş iv enjeksiyon şeklinde ayarlanmış, ağrı insidans sorgulaması ise enjeksiyon sonrası 20 saniyeye kadar yapılmıştır ki buda literatürde belirtilen enjeksiyon hızına uymaktadır. Hızın bu şekilde ayarlanmasındaki amaç propofölün geciken ağrı etkisinin de değerlendirilebilmesidir. Çünkü temas ile oluşan kininler, enjeksiyon ağrısındaki bu indirekt etkiden sorumlu tutulmuştur (96).

Daha öncede propofol enjeksiyon ağrısı için öntedavi olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Fujii (97)ve arkadaşları 18–65 yaş ASA1–2, 120 hastada yaptıkları çalışmada 25, 50, 75 mg flubriprofen aksetil ve kontrol

grubunda propofol enjeksiyon ağrısını araştırmışlardır. Prospektif, randomize ve çift kör bir çalışma yapmışlardır. Her grupta toplam 30 hasta çalışmaya alınmıştır, hastalara propofol enjeksiyonundan önce uygulanan flubriprofen ve salinden sonra önkola 2 dakikalık turnike uygulamışlardır. Hesaplanan propofolün %25 i 10 saniyede yavaş olarak enjekte edilmiştir. Hastaların ağrısı 4 puanlı V.R.S ile değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunda %90 ağrı görülürken; 50mg flubriprofen aksetil grubunda %47;75 mg. flubriprofen aksetil grupta %43;25 mg flubriprofen aksetil grupta ağrı görülme yüzdesi %77 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak 50 mg ve 75 mglik flubriprofen aksetil propofol enjeksiyon ağrısını önleme ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda 18- 65 yaş arası ASA1–2, hastalar çalışmaya dâhil edilmişti. Aynı şekilde 2 dakikalık venöz oklüzyondan sonra propofol enjeksiyonu yaptık ve 4 puanlı V.R.S skoru ile ağrı değerlendirmesini yaptık. Bu sözlü skarlama sistemi daha propofolün ağrı şiddetini araştıran bazı çalışmalarda kullanılmıştır. (98,99) Bizde kontrol grubunda ağrı görülme insidansı benzer olarak % 93 bulduk. Propofol enjeksiyonuna bağlı ağrı görülme oranını literatür bilgileri ile uyumlu olarak %83 olarak tespit ettik.

Çalışmamızda hastaları bilgisayar destekli randomizasyon sistemiyle seçmiştik. Hastaların demografik verileri kilogram ve yaş olarak istatistiksel anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak cinsiyet olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). Biz bu farklılığın hastaların bilgisayar destekli randomizasyon sistemine göre seçilmiş olmasından kaynaklandığını düşündük.

Lee ve arkadaşları (100) akut enflamasyonun bir modelinde asetaminofenin selektif olarak periferik PGE2 serbestlenmesinin baskıladığı ve COX–2 gene ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Buna benzer olarak, zamanda yapılan bir başka çalışmada, bradikinin ve bir bradikinin B-reseptör agonistininin bir neonatal rat glial hücre kültüründe hem bazal hem de lipopolisakkarid nedenli sentezini artırdığı gösterilmiştir (101). Ayrıca Ando ve arkadaşlarının çalışmasında(102),

propofolün karakteristik olarak, prostanoidlere özellikle PGE2 ' ye cevap oluşan vasküler ağrıya neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen bulgular asetaminofen diğer tarafından selektif olarak baskılanan PGE2 ve propofol enjeksiyon ağrısının şiddetini belirleyen bradikinin arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede asetaminofen kullanarak, elektif ameliyat olacak A.S.A I-II 150 hastayla yapılan çalışmada; hastalar rasgele olarak her grupta 50 kişi olacak şekilde gruba ayrılmış. Rutin monitorizasyondan sonra, 20 G bir kateter sol el yüzeyel radyal vene yerleştirilip ringer laktat solüsyonu 100 cc/saat olacak şekilde infüze edilmiş. 5 dakika sonra ringer laktat stoplanmış ve i.v. yol olan kol 15 saniye havaya kaldırılarak yerçekiminin etkisiyle venöz drenaj sağlanmış. Kolun üst kısmı pnömotik bir turnike ile oklüze edildikten sonra hastalar öntedavi ilaçlarından biriyle 10 saniye öntedavi edilmişler; 40 mg lidokain 5 ml ile sulandırılmış. (Grup I), 50 mg (5 ml) asetaminofen (Perfalgan)(Grup II), veya 5 ml normal saline (Grup III). Hastalara öntedavi sırasında ağrı duyup duymadıklarını sorulmuş. Propofol enjeksiyonu sırasında oluşan ağrıyı dört derecede değerlendirilmiştir. (ağrı yok: 0, hafif: 1, orta: 2, ciddi: 3) .ön tedaviden 2 dakika sonra, oklüzyon gevşetilmiş ve hesaplanmış propofol (Diprivan %1) dozunun dörtte biri i.v. yoldan 5 saniye içinde verilmiş. Kontrol grubunda ağrı insidansı %64, asetaminofen grubunda %22, lidokain grubunda %8 olarak görülmüş bu çalışmada i.v. asetaminofen (50 mg) öntedavisinin propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiş. Propofol kaynaklı ağrının kontrolünde en uygun dozların belirlenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine varılmış.(67)

Çalışmamızda siklooksigenaz–1 ve siklooksigenaz–2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezini inhibe edeceğini bildiğimiz lornoksikamı kullandık. Kontrol grubuyla 2,4 ve 8 mg lornoksikam dozlarını karşılaştırdık. Canbay(67) ve Arkadaşları tek doz NSAİ. İle lidokain ve kontrol grubunu kıyaslamışlardı. Biz etkili dozu bulmak için kontrol grubuyla lornoksikam'ın farklı dozlarını kıyasladık. Ağrı görülme insidansı Grup–1(kontrol grup) ve Grup2 (2mg lornoksikam grubu) de farklı

değilken; grup 3(4mg lornoksikam grubu)te anlamlı olarak azalmıştı.(tablo–3). Grup 2; Grup ‘1 e göre ağrı görülme insidansında azalma göstermiyordu ancak ağrı görülme şiddetini Grup ‘1 e göre azaltıyordu.

Ağrı görülme şiddeti ise tüm gruplarda kontrol grubuyla kıyasla istatistiksel olarak anlamlı dercede azalmıştı. Grup 3 ve Grup4 (8mg lornoksikam grubu) arasında ağrı şiddeti olarak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Propofol ağrısının şiddetini önlemede 4mg lornoksikam öntedavisini, 8 mg lornoksikam ön tedavisi kadar etkiliydi. İki mg lornoksikam propofol ağrı görülme insidansını azaltmazken; ağrının şiddetini kontrol grubuna göre azaltıyordu. Propofol ağrısı ve şiddetini önlemede 4mg ve 8mg lornoksikam kullanmak etkili bulundu. Bu etkinliğin diğer öntedaviler özellikle lidokainle kıyaslanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cinsiyete göre ağrı görülme insidansı ve ağrı şiddetinin derecesi bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi.(Tablo–6, Tablo–7,Tablo–8) Ancak kadın ve erkek hastalar bilgisayar destekli randomizasyon sistemine göre seçilmişlerdi ve eşit sayıda değillerdi. Bu sebeple cinsiyete göre ağrı görülmesi ve şiddeti konusunda bir yargıya varamadık.

6.SONUÇ

Propofol genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde sık kullanılan ideale yakın bir intravenöz genel anestezik ajandır. Uygulama sırasında sık görülen enjeksiyon ağrısı hasta konforunu bozan hoş olmayan bir durumdur. Bu ağrının mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber kinin kaskadının ve prostoglandinlerin aktivasyonu sorumlu olduğu düşünülmektedir. Propofol enjeksiyon ağrısını azaltmaya veya önlemeye yönelik çeşitli teknik ve yöntemler kullanılmış olup en etkili ve popüler olanı lidokain öntedavisi olmuştur. Diğer taraftan hala tam olarak engellenebilinmiş değildir. NSAİ siklooksijenaz enzimi 1–2 ve prostoglandin inhibitörü olan lornoksikala yapılmış bir çalışma henüz literatürde mevcut değildir. Bu çalışma bize propofol enjeksiyon ağrısını önlemede lornoksikamın 4mg ve 8mg dozlarıyla öntedavisi yapıldığında, ağrı görülme insidansının yanı sıra ağrı şiddetini de azaltmada. plaseboya göre etkili bir yöntem olabileceğini gösterdi. Diğer yandan 2mg lornoksikam ön tedavisi plaseboya göre ağrı görülme insidansını azaltmıyor; ancak şiddetini azaltıyordu. Bu nedenle etkili bir ön tedavi için en az 4mg veya 8mg lornoksikam tedavisini seçmek gerekmektedir.

7.ÖZET

AMAC: Propofol enjeksiyon sırasında ağrıya neden olmasına rağmen genel anestezi indüksiyonunda sık kullanılmaktadır. Enjeksiyon ağrı insidansı %28 -90 arasında değişmektedir. Çalışmamızda, enjeksiyona bağlı olarak kinin kaskat sistemi ve ağrı mediatörlerinin aktivasyonunun sorumlu tutulan propofol ağrısını önlemede Lornoksikamın etkinliğini araştırdık.

MATERYAL VE METOD: Hastanemiz etik kurul onayı alınan 120 elektif cerrahi hastası bilgisayar destekli randomizasyon sistemine göre 4 gruba ayrıldı. Hastalara el sırtından 20 gauge i.v kanül takıldı. Grup I ' e; anestezi indüksiyonundan hemen önce İV.10 ml izotonik. Grup II, ' ye 2mg Lornoksikam; Grup III e; 4 mg Lornoksikam; grup IV ' e 8mg Lornoksikam 10ml izotonik içinde verildi. Hastalara bundan sonra ön kola 2 dakika turnike uygulandı. İndüksiyonu için Propofol 2-mg/kg olarak hesaplandı. Bu dozun %25' i 10 saniye içinde verildi. Ağrı değerlendirmesi sözel ağrı skoru ile hastaya sorularak yapıldı. 0: ağrı yok;1: hafif ağrı(hastanın ağrı ifadesi,davranışsal cevap olmadan,); 2 orta şiddette ağrı(hastanın ağrı ifadesi ve davranışsal cevap,;sorulmadan ağrıyı belirtmesi);3 ciddi ağrı(hastanın ağrıyla beraber kolunu çekmesi,ağlaması) olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ve kilogramları istatistiksel olarak anlamlı değildi($p > 0.05$) .Cinsiyet dağılımında farklılık vardı.($P < 0.05$)Grup I ve II, arasında; Grup I ve III arasında; Grup I ve IV. arasında; Grup II ve III arasında ağrı şiddetinde değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı.($p < 0.05$)Grup III ve IV arasında ağrı şiddetinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi. $P = 0.401$

SONUÇ: Lornoksikam tüm gruplarda propofol enjeksiyon ağrısının şiddetini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaltmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Propofol, enjeksiyon ağrısı, lornoksikam.

INTRAVENOUS LORNOXICAM USING WITH TWO MINUTES TOURNIQUET FOR PREVENTING PROPOFOL INJECTION PAIN; A RANDOMIZED DOUBLE BLIND PLASEBO CONTROLLED STUDY

SUMARY

Aim: Propofol is a frequently used anesthetic in outpatient anesthesia and pain is often experienced when propofol is injected. Lornoksikam is a nonsteroidal anti inflammatory drug which has been used for postoperative pain management but has not been studied for managing pain on injection of propofol when preceded with venous occlusion. In our study we aimed to investigate if lornoksikam could prevent adverse effects of propofol when pretreatment to it.

Material and Methods: ASA 1–2, 120 patients with, 18–65- years of age, scheduled for elective surgery were randomly divided into 4 groups. Groups I, II, III, and IV and were pretreated with in saline 10 ml; 2 mg of i.v. lornoksikam, 4 mg of i.v lornoksikam and 8mg of i.v lornoksikam in 10ml saline, respectively. A rubber tourniquet was used to perform 2 minute of venous occlusion before administration of the study and control drugs, and then 25% of the total calculated dose of propofol (2 mg/ kg) was injected into the dorsal vein of the hand through a 20-G IV cannula at a rate of 1 mL/s. A clinician blinded to the group assignment evaluated propofol-induced pain using a verbal rating scale: 0 (negative response to questioning), 1 (pain reported only in response to questioning with no behavioural signs), 2 (pain reported in response to questioning and accompanied).by a behavioural sign or pain reported spontaneously without questioning), (strong vocal response or response accompanied by facial grimacing, arm withdrawal, or tears).

Results: Groups II, groups III and groups IV. significantly reduced the pain scores in comparison with group I.

Conclusion: The all Lornoksikam groups showed significantly less frequency and severity of pain than did the saline group. There was no statistically difference in pain scores between groups III and groups IV

Key words: Propofol, Lornoksikam, Injection pain

8.KAYNAKLAR

- 1.Kayhan : Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, 2004;1: 2
- 2.Kitz RJ, Vandem CD: A History and the scope of anesthetic practice, Chpt: 1, in Anesthesia cd. : Miller RD. 2 nd. edition, Churchill - Livingstone, New York. 1986
- 3.Stoelting RK: Endotracheal Intubation. chpt 16 in Anesthesia ed.:Miller RD, 2 nd. edition, Churchill Livingstone, NewYork, 1986
- 4.Sykes WS: Essays on the first hundred years of anesthesia vol III, Churchill Livingstone. Edinburgh. 1982.
- 5.Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Lange Klinik Anesteziyoloji, Güneş yayıncılık, 2004;1,3
- 6.Angst MS, Mackey SC, Zupfer GH, et al. Reduction of propofol injection pain with a double lumen i.v set. J Clin Anesth 1997; 9: 462- 466.
- 7.Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: (2004:127). Klinik Anesteziyoloji (3. Baskı).(Tulunay M., Cuhruk H.,Çev.) Ankara: Güneş Kitabevi. (Orijinal Basım Tarihi 2001).
- 8.Kayhan Z: Klinik anestezi. 1997; 59-60.
- 9.Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. V.Baskı, Ankara.1990; II. Cilt:1645–1649.
- 10.Camu F, Kay B.Why total intravenous anaesthesia (TIVA): Total intravenous. anaesthesia BKay (ed). 21 edition. Amsterdam: Elsevir Science Publishers BV 1991: 1–13,16,17,23–24
- 11.Prys-Roberts C. Total intravenous anaesthesia: Assessment of adequacy. Anaesth Analg. 1991; suppl: 53–56
- 12.Morgan GE, Maged SM: Clinical Anaesthesiology. Anaesthetic complications2.edition New York. Appleton and Lange 1996;762

- 13.**Güzeldemir ME: İntravenöz Anestezikler. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası1998;26:769- 784.
- 14.**Miller RD: Anesthesia İntravenous anesthetics 4.Edition New York. Churchill Livingstone 1994; 337- 339,321,338,291-359.
- 15.**Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: A new intravenous anesthetic Anesthesiology;1989;71:260- 277
- 16.**Collins JV: Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983; 734- 786
- 17.**Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. Anesthesiology 1988;69: 887- 891
- 18.**Kay B. Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia1988;7:1,91: 127- 130
- 19.**White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988;7:1,91: 4- 20
- 20.**Vree TB, Baars AM: High performance liquid cromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine.chromatorg. Biomed Appl.1987;417:458- 464
- 21.**Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J: Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. Anesth. Analg. 1987;66: 1115- 1120
- 22.**Thomson SJ, Yale P: Bradicardia after propofol infusion. Anesthesia 1987;42: 430
- 23.**Foex P, Sear JW: Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). Current Medical Literature, London.1991;1- 9
- 24.**Skues MA, Richards MS: Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanyl. Anesth. Analg.1989;69: 386- 390

- 25.**Harrie CE, Murray AN: Effect of thiopenthone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* 1985;43(suppl.):32- 36
- 26.**Servin F, Haberer JP: Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract).*Anesthesiology* 1986;65:A554
- 27.**Marcos WE, Payne JP: The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med. Jour.*(suppl 3)1985;61- 62
- 28.**Stephan H, Sonntag H: Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987;36: 60- 65
- 29.**Shearer ES: Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990; 45: 255- 256
- 30.**Evans JM, Keagh JAM: Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* 1977;2: 235- 236
- 31.**Mittershiale G, Themer A: Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988; 60: 109- 111
- 32.**Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991;72: 413- 414
- 33.**VasileB, Rasulo. F,Candiani: A,The patohophysiology of propofol infusion syndrom: intensive care MED.2003; 29: 1417- 25
- 34.**Pitt-Miller PL, Elcock BJ, Maharaj M: The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg.* 1994 Jun;78(6):1193- 4.
- 35.**Cooper S, Hersh E, Smith B, Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. *Advances in therapy*, 1996; 13: 67- 77.
- 36.**Futaki N, Takashi S, Kitagava T. Anti inflammatory, analgesic, antipiretic and cyclooxygenase inhibitory effect of a NSAİ agent, lornoxicam. *Jpn pharmacol Ther* 1997; 25:55- 71.
- 37.**L.Aabaken, Osnes M. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healty male volunteers, Blackwell science Ltd., 1996. 151-

- 38.Serpell MG, Thomson MF, Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. Br. J. Anaest. 1989; 163:354-
- 39.Van Der A, HE: A comparative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative pain following spinal surgery in patients with radicular syndrome. Pharmacotherapeutica 1984;4: 43-47.
- 40.Tigerstedt I, Janhune L,Tammisto,T:Efficacy of diclofenac in a single prophylactic dose in postoperative pain. Anaesth of Clinical Research 1987; 19: 18-22.
- 41.Colguhoun AD Feil D: Failure of rectal Diclofenac augment opioid analgesia after cholecystectomy. Anaesthesia 1989; 44: 57- 60.
- 42.Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. R. J. Anaest. 1989;163:354- 356.
- 43.Sunshine A, Roure L, Colon A, Olson NZ, Gonzales L, Siegel C, Laske E,Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment postoperative pain. American Journal of Medicine. 1988;184: 16- 22
- 44.Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwigh E, Pain Relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to placebo, acetaminophen plus codein. J. Clin. Phar. 1983;1 232: 37- 43.
- 45.Dupuis R, Lemoy H, Bushnell Mc, Duncan GH, Preoperative flubiprofen in oral surgery, A method of choice in controlling post operative pain.pharmacotherapy 1988;18:193- 200.
- 46.Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B, Supression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine. J. Clin. Pharmacol. 1983;232: 37-43.
- 47.Jonsonn T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Öensen T, Jensen NH: Postoperative pain treated with piroxicam and buprenorphine each drug alone or in a combination. Pain (Suppl.5) 1990;41:71-80.

- 48.**Owen H, Giavin RJ, Shaw NA, ‘ibuprofen in the management of postoprative pain’. Brith. J. Anaest. 1985; 61:702- 706.
- 49.**Sunshine A, Roure L, Colon A, Olson NZ, Gonzales L, Siegel C, Laske E. Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment postoperative pain. American Journal of Medicine. 1998; 84: 16- 22.
- 50.**Detlet E, Albreshten M, Stolke D. A comparison of patient controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery, Anesthesia Anelgesia 1998; 86: 1045- 50.
- 51.**Julia A. Balfour, Andrew Fitton, Lee B. Barradell: Lornoxicam A Review of its Pharmacology and therapeutic Potential in the Management of Painful and İnflammatory Conditions. Drugs, April; 51 (4): 639- 657, 1996
- 52.** Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2:28–29
- 53.**Smith I, White PF, Nathanson M., Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. Anesthesiology1994; 81: 1005–43
- 54.**Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. Anaesthesia1998, 53: 468-76.
- 55.**Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara, 2004; 120- 1
- 56.**Yew WS, Chang SY, Tan KH, Goh MH. The Effects of Intravenous Lidocaine on Pain During Injection of Medium- and Long Chain Triglyceride Propofol Emulsions. Anesth Analg 2005; 100:1693- 5.
- 57.**Nathanson MH, Gajraj NM, Russel JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. Anesth Analg 1996; 82: 469- 71
- 58.** Başaranoğlu. G, Erden V, Delatioğlu H: Reduction of pain on injection of propofol A comparison of fentanyl with remifentanyl. Anesth Analg 2002; 94: 1040-1
- 59.** RoehmKD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J: Prevention propofol induced injection pain by remifentanyl: a placebo controlled comparison with lidocaine. Anesthesia 2003; 58: 165–70

60. Huang YW, Buerkle H, Lee TH, et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1021–4.
61. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53: 302–5
62. Shipton EA. Tramadol Present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 363–74.
63. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999; 89 : 197–9.
64. Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P: Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth* 1997; 78: 502–6.
65. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ: Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002; 95 : 1293–6.
66. Dubey PK, Prasad SS: Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain* 2003; 19: 121–4.
67. O. Canbay, N. Celebi, O. Arun, A. H. Karagoz, F. Saricaoglu Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain *Br J Anaesth* 2007; 100: 1093–1094. doi:10.1093/bja/aem304
68. Rau. J. Roizen. MF; Doenicke AW; et al. *Anaesth. Analg* 2001 93: 382–4
69. Iwama H, Nakane M, Ohmori S, et al. Nafamostat mesilate a kallikrein inhibitor. prevents pain on injection with propofol. *Br J Anaesth* 1998; 81: 963–4
70. Aşık İ, Yörükoğlu D, Gülay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 487–9.
71. Özkoçak I, Altunkaya H, Özer Y, Ayoğlu H, Demirel CB, Çiçek E. Comparison of ephedrine and ketamine in preventing of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 44–8.

- 72.**H, Borazan, T. Berra Erdem, R.Reisli, esmolol ve lidokainin propofol enjeksiyon ağrısı.üzerine etkisinin karşılaştırılması. Selçuk Tıp Der 2006; 22: 167- 172
- 73.**McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. Anaesthesia 1990; 45: 443–4
- 74.**Huang YW, Buerkle H, Lee TH, et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 1021–4
- 75.**Yull DN, Barkshire KF, Dexter T. Pretreatment with ketorolac and venous occlusion to reduce pain on injection of propofol. Anaesthesia 2000; 55: 284–7
- 76.**Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Induction acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3275–80
- 77.**Johnson RA, Harper NJ, Chadwick S, Vohra A. Pain on injection of propofol. Methods of alleviation. Anaesthesia 1990;45: 439–42
- 78.**Nathanson MH, Gajraj NM. Reducing the pain on injection of propofol. Anesth Analg 1996; 82: 1307–8
- 79.**Helmerts JH, Kraaijenhagen RJ, van Leeuwen L, Zuurmond WW: Reduction of pain on injection caused by propofol. Can J Anaesth 1990; 37: 267–8
- 80.**Agarwal A, Dhiraj S, Raza M, et al. Vein pretreatment with magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol is not justified. Can J Anaesth 2004; 51: 130–3
- 81** Pang WW, Mok MS, Huang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. Anesth Analg ,1998; 86: 382–6
- 82.**Dubey PK, Prasad SS: Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. Clin J Pain 2003; 19: 121–4
- 83.**Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. Anesth Analg 2002; 95: 606–8

- 84.**Agarwal A, Ansari MF, Gupta D, et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 2004; 98: 683–6
- 85.**Barker P, Langton JA, Murphy P, Rowbotham DJ. Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection: a comparison with cold propofol and propofol with lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 1069–70
- 86.**Özyalçın N.Süleyman, Akut Ağrı, Ankara 2005; 59- 64.
- 87.**Clinical Pharmacology & Therapeuticus:1994;2:126
- 88.**Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara, 2004; 120- 1
- 89.**Liley EM, Isert RP, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. *Anaesthesia* 1996; 51: 815- 8.
- 90.**A.Mallick, S.C Eliot, K.Krishnan *European journal of Anaesthesiology* 2007;24: 403- 407
- 91.** S.Kaya S Turhanoğlu, H. Karaman, S Özgün, N Başak, Lidokaine for preventing propofol- induced pain the effect of duration venous occlusion with a tourniquet in adult. *Current Therapeutic Research* 2008; 69:1; 29-35
- 92.**İ.Aşık, D.Yörükoğlu, İ.Gülay, M.Tulunay, Pain on injection of propofol:comparison of metoprolol with lidokain. *European journal of Anaesthesiology* 2003;20:487- 489
- 93.**E.Liljeroth, A.Karlsson, J.Akeson, *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51.460- 463
- 94.** Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988;43: 492- 4.
- 95.**Niazi A, Galvin E, Elsaigh I, Wahid Z, Harmon D, Leonard I: A Combination of lidocaine and nitrous oxide in oxygen is more effective in preventing pain on propofol injection than either treatment alone. *Eur J Anaesth* 2005; 22:299- 302.

- 96.** Huang CL, Wang YP, Cheng YJ, Susetio L, Liu CC: The effect of carrier intravenous fluid speed on the injection pain of propofol. *Anesth Analg* 1995; 81:1087-8
- 97.** Yosthitaka Fujii, Yuka Schiga, Flubriprofen axetil Preceded by Venous Occlusion prevention of Pain on Propofol Injection Pain. *Clinical Therapeutics* 2005;588-592
- 98.** Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606-8
- 99.** Agarwal A, Ansari MF, Gupta D, et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 2004; 98: 683-6
- 100.** Lee YS, Kim H, Brahim JS, Rowan J, Lee G, Dionne RA: Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. *Pain* 2007; 129: 279-86
- 101.** Levant A, Levy E, Argaman M, Fleisher-Berkovich S: Kinins and neuroinflammation: dual effect on prostaglandin synthesis. *Eur J Pharmacol* 2006; 546: 197-200
- 102.** Ando R, Watanabe C. Characteristics of propofol-evoked vascular pain in anaesthetized rats. *Br J Anaesth* 2005; 95: 384-92